

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

**Untersuchungen der Thrombozytenpathologie
an Hand des Serotoningehaltes**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Josef Stern
aus Ruhmannsfelden

D 29

107

Dekan: Professor Dr. F. Heim

Referent: Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 28. und 29. Juli 1960

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. HENNING)

Untersuchungen über die Thrombozytenpathologie mit Hilfe der Serotoninbestimmung*

Von E. SCHMID, J. STERN**, S. WITTE, K. TH. SCHRICKER und
N. HENNING

Mit 5 Abbildungen



RAPPORT u. Mitarb. [59, 60] hatten 1947/48 eine bereits von LUDWIG [47] vermutete und später von verschiedenen Autoren [33, 38, 52, 58, 62, 63, 80] untersuchte vasokonstriktorische Substanz aus dem Blutserum isoliert und chemisch als 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat identifiziert. Als fünftes biogenes Amin mit Hormoncharakter hat diese als Serotonin bezeichnete Verbindung in den letzten Jahren beträchtliches Interesse erregt [zusammenfassende Darstellungen s. 20, 24, 34, 39, 42, 43, 53, 81].

Das in der Blutbahn zirkulierende Serotonin ist ausschließlich in den Thrombozyten enthalten [12, 20, 82, 85], wo es vor dem fermentativen Abbau durch die Aminoxydase [6] geschützt ist. Aufnahme und Speicherung von 5-Hydroxytryptamin in den Blutplättchen erfolgen gegen ein Konzentrationsgefälle und hängen von der Serotoninkonzentration und der Temperatur der Umgebung, sowie vom ATP-Gehalt der Thrombozyten ab [9, 10, 28, 36, 48, 82, 84]. Die Thrombozyten selbst können nicht Serotonin bilden [37, 75, 78]. Eine Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin erfolgt unter Liberierung von ATP bei Gerinnungsvorgängen in vivo oder in vitro, bei Zusatz von Thrombin, Serum oder Trypsin zu isolierten Blutplättchen, durch Einfrieren oder Anwendung von Ultraschall, sowie bei einer Antigen-Antikörper-Reak-

* Ein Teil der Ergebnisse wurde auf der 65. Tagung der Dtsch. Ges. f. Inn. Med. (Wiesbaden 1959) vorgetragen.

** D 29.

tion [9, 35, 76, 81, 82, 84]. Die Applikation von Reserpin kann ohne Schädigung der Thrombozyten eine Entspeicherung bewirken [10, 16, 20, 27, 31, 51, 65, 70, 71].

Auf Grund der Tatsache, daß 5-Hydroxytryptamin selektiv an die Thrombozyten gebunden wird, konnte man abnorme Blut-Serotoninwerte bei Veränderungen der Thrombozytenzahl vermuten. Schon HIROSE [33], sowie REID [62] hatten eine Verminderung des „Serumvasokonstriktors“ in Fällen von Thrombopenie gefunden, doch hatte BIGELOW [5] auch eine Reduzierung bei der hämorrhagischen Thrombozytose beobachtet. Veränderte Blut- und Thrombozyten-Serotoninwerte wurden in den letzten Jahren von HARDISTY und STACEY [29], LEWIS u. Mitarb. [44, 45, 46] sowie in mehr kasuistischen Veröffentlichungen von anderen Autoren [3, 30, 56, 57, 77, 83] beschrieben. Zahlreiche Blutkrankheiten, z. B. die verschiedenen Formen der Leukämie oder die Retikulosen, sind jedoch bisher nicht ausreichend untersucht.

An Hand eines umfangreichen eigenen Beobachtungsmaterials sollte daher geprüft werden, ob die Serotoninbestimmung im Blut eine statistisch zu sichernde biologische Differenzierung einzelner Blutkrankheiten gestattet. Unter Vergleich mit dem klinischen Bild war an Hand von Verlaufskontrollen der Einfluß verschiedener therapeutischer Maßnahmen auf den Blutserotoninspiegel zu untersuchen. Schließlich sollten unsere Versuche zu der wiederholt diskutierten Frage, ob sich Beziehungen zwischen dem Serotoningehalt der Thrombozyten und dem Auftreten hämorrhagischer Symptome nachweisen lassen, einen Beitrag leisten.

Methode. Man versetzt 20 ml Blut mit 80 ml 95%igem Azeton und läßt 4–24 Std. bei $+4^{\circ}\text{C}$ stehen. Nach Filtration wird der Rückstand 4mal mit Azeton nachgewaschen. Die vereinigten Extrakte engt man im Vakuum bei 60°C annähernd bis zur Trockene ein und füllt mit destilliertem Wasser auf das ursprüngliche Volumen auf. Den Serotoningehalt dieses Extraktes bestimmten wir auf biologischem Wege:

Virginelle Ratten im Gewicht von 150–200 g erhielten 48–72 Std. vor dem Versuch 1 mg Diaethyl-dioxy-stilben s. c. injiziert. Nach Tötung durch Dekapitation wurde ein Uterushorn in einem Organbad von 5 ml Inhalt in vorgewärmter DE JALONscher Lösung [13] mit Atropinzusatz (10^{-7}) suspendiert. Die Registrierung der Kontraktionen erfolgte über einen SCHILDSchen Hebel [13] auf einem Russkymographen. Die oxytokische Wirkung der Extrakte wurde nach dem „Vier-Punkt-Verfahren“ [vgl. BURN u. Mitarb., 13] mit einer Serotonin-Standard-Lösung¹ bekannter Konzen-

¹ Für die freundliche Überlassung von Serotonin sind wir der Deutschen Hoffmann-La Roche AG, für LSD 25 und BOL 148 der Sandoz AG/Basel, sehr zu Dank verpflichtet.

tration verglichen. Abschließend erfolgte jeweils ein Blockadeversuch mit d-Lyserg-säure-diaethylamid oder seinem in 2-Stellung bromierten Derivat.

Unter diesen Voraussetzungen kann eine Modifizierung der Ergebnisse durch Histamin, Azetylcholin oder andere Substanzen mit erregender Wirkung auf die glatte Muskulatur ausgeschlossen werden. Adrenalin bzw. Noradrenalin besitzen in den physiologischerweise vorkommenden Konzentrationen keinen hemmenden Effekt. Im Gegensatz zur Verwendung von Serum besteht bei der Extraktion von Vollblut die Sicherheit, daß die Ergebnisse durch ungenügende Freisetzung von Serotonin bei Gerinnungsstörungen nicht beeinflußt werden.

Doppelbestimmungen von Blutproben, die von 25 Probanden im Zeitabstand von 4 Std. bis 3 Wochen entnommen worden waren, ergaben Abweichungen vom Mittelwert zwischen 0% und 22%, im Durchschnitt von 9%.

Die Zählung der Thrombozyten erfolgte nach FEISLY und LÜDIN [22] unter dem Phasenkontrastmikroskop.

Ergebnisse

150 Probanden im Alter von 5–82 Jahren – Gesunde und Patienten mit vegetativer Dystonie, sowie Erkrankungen des Herzens, des Kreislaufs, der Lunge und des Magen-Darm-Traktes – bildeten die *Vergleichsgruppe*. Kranke mit malignen Tumoren, Nierenleiden, primär-chronischer Polyarthrit, Magenresektion oder Leberzirrhose wurden hierbei wegen des gehäuften Vorkommens erniedrigter Serotoninwerte [20, 46, 66, 67, 69] ausgeschlossen. Die Serotoninwerte der Kontrollgruppe schwankten zwischen 40 und 310 $\text{m}\mu\text{g}$ 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat/ml Blut bzw. zwischen 25 und 190 $\text{m}\mu\text{g}/10^8$ Thrombozyten (Abb. 1). Die Mittelwerte (Tab. 1) stimmen mit den Angaben anderer Autoren über den normalen Serotoningehalt des Blu-

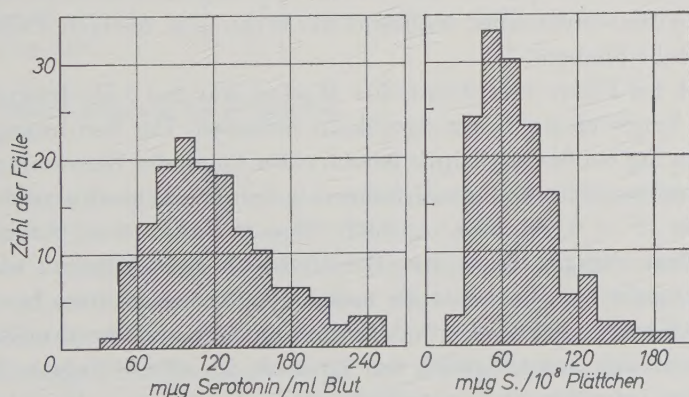


Abb. 1. Serotoningehalt des Blutes und der Thrombozyten bei 150 Vergleichspersonen

tes bzw. der Thrombozyten [20, 21, 28, 29, 50, 55, 73, 81] gut überein. Die durchschnittliche 5-Hydroxytryptamin-Konzentration im Blut von 8 Kindern im Alter von 5–10 Jahren unterschied sich nicht vom Mittelwert des Gesamtkollektivs [vgl. 20, 50, 55]. Lediglich bei Neugeborenen und Säuglingen in den ersten Lebenswochen soll das Blut wesentlich weniger Serotonin enthalten [20, 50]. Der Mittelwert von 8 Probanden im Alter von 70–90 Jahren war mit $95 \mu\text{g/ml}$ gegenüber dem Mittel der gesamten Vergleichsgruppe zwar etwas erniedrigt [vgl. 20, 56], doch konnte der Unterschied statistisch nicht gesichert werden. Das Fehlen größerer altersbedingter Schwankungen war für den Vergleich mit unserem hämatologischen Krankengut insofern von Bedeutung, als einzelne Blutkrankheiten verschiedene Altersstufen bevorzugen.

Der Serotoningehalt des Blutes und der Thrombozyten von 214 Patienten mit Erkrankungen des hämatopoetischen und retikuloendothelialen Systems bzw. mit Blutungsübeln ist in Tab. 1 und 3 sowie in Abb. 2 und 3 wiedergegeben.

Bei Fällen von *akuter Myelose* war der Serotoningehalt des Blutes und der Plättchen signifikant erniedrigt. 18 der 21 Kranken wiesen 5-Hydroxytryptamin-Konzentrationen der Thrombozyten auf, die erheblich unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs lagen. Bei 10 Patienten erfolgten Verlaufskontrollen bis zu einer Dauer von 40 Wochen. Während dieser Zeit wurden die Patienten mit Bluttransfusionen, Glukokortikoiden in hoher Dosierung und zum Teil mit zytostatischen Medikamenten behandelt. Lediglich bei 2 Kranken kam es während einer partiellen Remission zu einem vorübergehenden Anstieg des Thrombozyten-Serotonins, während die Werte der übrigen Patienten unbeeinflusst blieben.

Auch bei Fällen von *chronischer Myelose* war das 5-Hydroxytryptamin im Vergleich zur Norm signifikant reduziert. Der Serotoningehalt des Blutes lag bei dieser Gruppe jedoch etwa 5 mal, der Serotoningehalt der Thrombozyten etwa 2 mal höher als bei der akuten myeloischen Leukämie ($P < 0,001$ bzw. $< 0,02$). Von 9 Fällen von chronischer Myelose mit weniger als $20 \mu\text{g}$ Serotonin/ 10^8 Blutplättchen waren 5 zum Zeitpunkt der Blutkontrolle unbehandelt; zwei weitere boten ein schweres Krankheitsbild. Bei 7 Patienten mit höheren Serotoninwerten handelte es sich ausschließlich um Kranke, die schon längere Zeit in Behandlung standen und partielle Remissionen zeigten. Auch bei den 6 vorher unbehandelten Fällen stiegen die Serotonin-Konzentrationen

Tabelle 1. Serotoningehalt des Blutes und der Thrombozyten bei medullären und retikulo-endothelialen Erkrankungen, sowie sekundären Thrombopenien bei nicht-hämatologischen Krankheiten

	Zahl der Ver- suche	Serotonin m μ g/ml	P	Serotonin m μ g/10 ⁸ Th.	P
Vergleichsgruppe	150	122,6 $\pm$ 4,1*		73,4 $\pm$ 2,7	
akute Myelose	21	6,8 $\pm$ 1,2	< 0,001	18,4 $\pm$ 4,0	< 0,001
chron. Myelose	18	36,3 $\pm$ 6,8	< 0,001	36,7 $\pm$ 7,2	< 0,001
chron. Lymphadenose	21	53,7 $\pm$ 10,8	< 0,001	76,6 $\pm$ 18,2	0
akute Lymphoblastose	1	11	—	80	—
akute Monozytenleukämie	1	11	—	17	—
Polycythaem. vera	16	50,4 $\pm$ 6,2	< 0,001	21,6 $\pm$ 3,0	< 0,001
Perniziosa, unbehandelt	12	16,0 $\pm$ 5,0	< 0,001	19,0 $\pm$ 4,1	< 0,001
Perniziosa, kompensiert	16	88,6 $\pm$ 11,2	> 0,05	54,0 $\pm$ 7,4	> 0,05
Markaplasie	11	11,3 $\pm$ 5,1	< 0,001	19,0 $\pm$ 7,0	< 0,001
Lymphogranulomatose	23	76,7 $\pm$ 7,1	< 0,001	49,8 $\pm$ 7,9	< 0,01
akute Retikulose	3	3,7	—	5,9	—
chron. Retikulose	5	106,3 $\pm$ 22,7	0	100,5 $\pm$ 23,0	0
Retothelsarkomatose	5				
Lymphosarkom	4				
Großfoll. Lymphoblastom	1	87,1 $\pm$ 19,1	0	61,7 $\pm$ 8,2	0
Myelom	6				
Makroglobulinämie	1				
sekund. Thrombopenie:		52,3 $\pm$ 8,7	< 0,001	68,5 $\pm$ 9,6	0
Karzinom u. Sarkom	12				
Leberzirrhose	8				
andere Ursachen	11				

* Mittlere Streuung des Mittelwerts.

unter Behandlung mit Myleran von durchschnittlich 22 auf 82 m μ g/ml Blut bzw. von 17 auf 99 m μ g/10⁸ Thrombozyten an.

Die Verminderung des 5-Hydroxytryptamingehalts im Blut bei der *chronischen Lymphadenose* schien vor allem mit einer bei mehr als der Hälfte der Fälle beobachteten Thrombopenie zusammenzuhängen, da der mittlere Serotoningehalt pro 10⁸ Blutplättchen etwa der Norm entsprach (Tab. 1). Nur bei zwei Fällen von Lymphadenose, davon einem mit schwerer subakuter Verlaufsform und einem zweiten mit

gleichzeitiger Urämie, die nach unseren Untersuchungen allein zur Verminderung des Blutserotonins führen kann [vgl. LEWIS, 46], war auch die Serotonin-Konzentration der Thrombozyten erheblich reduziert. Vergleicht man die Fälle von chronischer Lymphadenose mit der Gruppe der chronischen Myelose (Tab. 1), so läßt sich der Unterschied im 5-Hydroxytryptamin-Gehalt der Blutplättchen statistisch sichern ($P < 0,01$).

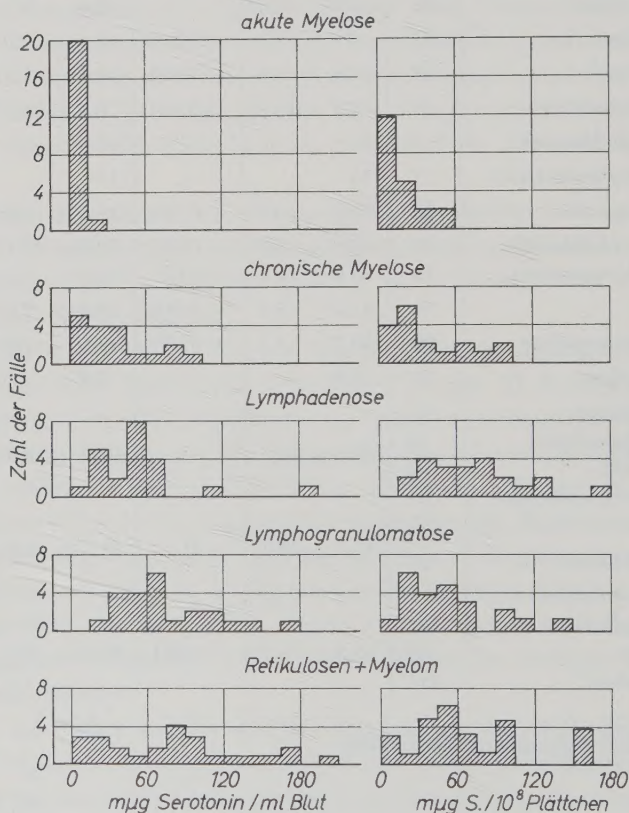


Abb. 2. 5-Hydroxytryptaminwerte bei Leukämien und retikulo-endothelialen Systemkrankheiten

Während der auf die Thrombozytenzahl umgerechnete Serotonin-gehalt des Blutes bei einem Fall von *akuter Lymphoblastose* normal war, fand sich bei einer Patientin mit *akuter Monozytenleukämie* eine der akuten Myelose vergleichbare Verminderung (Tab. 1).

Bei 23 Fällen von *Lymphogranulomatose* waren die Mittelwerte des 5-Hydroxytryptamingehalts von Blut und Thrombozyten etwa um ein Drittel niedriger als bei der Vergleichsgruppe (Abb. 2 und Tab. 1). Von 5 Patienten mit Serotoninwerten unter 50 $\mu\text{g/ml}$ Blut zeigten 3 ein schweres Krankheitsbild mit Leberbeteiligung und PEL-EBSTEIN-Fieber. Verlaufskontrollen erfolgten in 7 Fällen. Zweimal beobachteten wir einen geringen Anstieg, dreimal eine Konstanz der Serotoninwerte. In 2 Fällen sanken die Blutspiegel – parallel zur Verschlechterung des klinischen Befundes – deutlich ab.

Bei 3 Patienten mit *akuter maligner Retikulose* fand sich ähnlich wie bei der akuten Myelose eine extreme Verminderung des Blut- und Thrombozyten-Serotonins. Zu einem Anstieg kam es einmal bei einer weitgehenden Remission im Verlaufe einer Glukokortikoidbehandlung sowie in einem zweiten Fall beim Übergang in eine Retothelsarkomatose. Bei den Fällen mit *chronischer Retikulose*, *Retothel-* und *Lymphosarkom* sowie beim *Myelom* wich dagegen der mittlere Serotoningehalt von Blut und Thrombozyten nicht signifikant von der Norm ab (Abb. 2 und Tab. 1).

Von den Patienten mit *Polycythaemia vera* hatte die Hälfte einen Serotoninblutspiegel von weniger als 50 $\mu\text{g/ml}$. Auch bei den übrigen Fällen lagen die Werte im unteren Bereich der Norm (Abb. 3), so daß das Mittel im Vergleich zur Kontrollgruppe auf weniger als die Hälfte reduziert war (Tab. 1). Wegen hoher Thrombozytenwerte bei der Polyzithämie war der auf die Zahl der Blutplättchen umgerechnete 5-Hydroxytryptamin-Gehalt eher noch stärker erniedrigt. Eine Nach-

Tabelle 2. Serotoningehalt des Blutes und der Thrombozyten bei Patienten mit *Polycythaemia vera* vor und nach Injektion von P 32

Name	Serotonin				
	vor P 32		nach P 32		
	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g}/10^8 \text{ Th.}$	Tage	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g}/10^8 \text{ Th.}$
1. F.	31	11,2	12	20	9,5
2. D.	53	11,3	14	13	3,0
3. H.	54	40,8	14	23	16,1
4. H.	70	31,8	14	27	13,7
5. W.	68	20,3	10	40	14,6
6. B.	43	15,8	21	46	16,5
Mittel	53 ± 6	22 ± 5	P	28 ± 5 < 0,02	12 ± 2 < 0,001

untersuchung erfolgte bei 6 Probanden 10–21 Tage nach i.v. Injektion von 7–10 mC radioaktiven Phosphors. Auffallenderweise fanden wir dabei eine weitere, statistisch gesicherte Verminderung der Serotoninwerte (Tab. 2).

Auch bei 12 Patienten mit *perniziöser Anämie* fand sich eine erhebliche Verminderung des Blut- und Thrombozyten-Serotonins (Abb. 3, Tab. 3). Die höchsten Werte dieser Gruppe von 38 bis 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$ beobachteten wir in drei Fällen, bei denen die Behandlung mit Vitamin

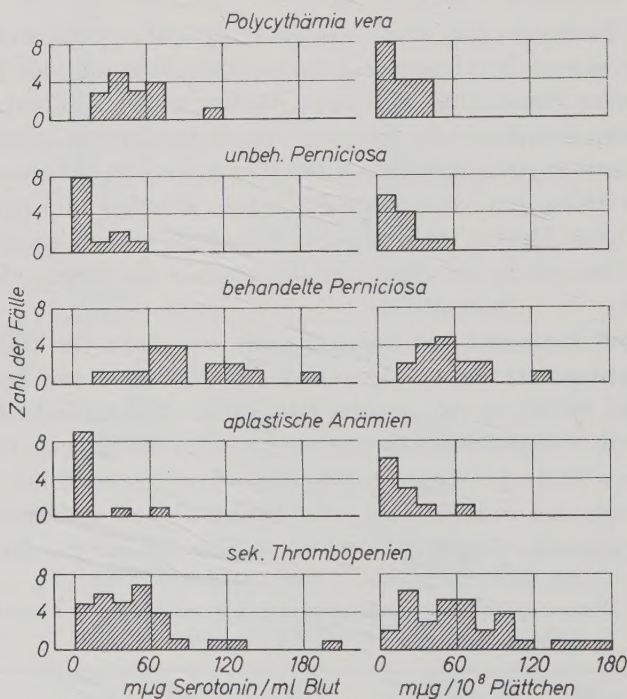


Abb. 3. Serotoninkonzentrationen von Blut und Thrombozyten bei Fällen von Polycythaemia vera, unbehandelter und kompensierter perniziöser Anämie, Markaplasie, sowie von sekundären Thrombopenien bei nichthämatologischen Erkrankungen

B₁₂ 2–5 Tage vor Blutabnahme eingesetzt hatte. Eine Verlaufsbeobachtung vom Therapiebeginn an konnte bei 2 Patientinnen durchgeführt werden; hier waren normale Blut-Serotoninspiegel nach 14–21 Tagen erreicht, während der Serotoningehalt der Thrombozyten bereits nach etwa 8–10 Tagen der Norm entsprach (Abb. 4). Bei 16 völlig kompensierten Fällen lag der Serotoningehalt des Blutes nur zweimal – be

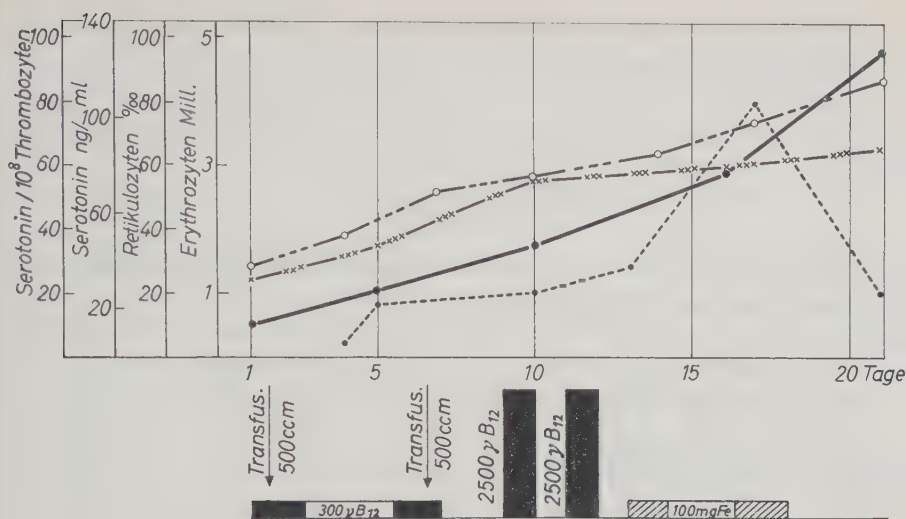


Abb. 4. Verlaufsbeobachtung bei einer 63-jährigen Patientin mit perniziöser Anämie.
 — = Blutserotoningehalt ($\mu\text{g}/\text{ml}$); $\times \times$ — $\times \times$ = umgerechnete Werte auf 10^8 Thrombozyten; $\bigcirc$ — — — $\bigcirc$ = Erythrozyten ($\text{Mill.}/\text{mm}^3$); — — — = Retikulozyten ($\text{\textperthousand}$ der Erythrozytenzahl)

einer 73-jährigen mit Magenkarzinom und einer Patientin mit Totalresektion des Magens wegen Karzinoms – unter $50 \mu\text{g}/\text{ml}$. Gegenüber der Kontrollgruppe bestand bei Patienten mit behandelter Perniziosa kein signifikanter Unterschied, während die Differenz unbehandelter und behandelter Fälle statistisch gesichert werden konnte ($P < 0,001$).

Ferner konnten wir bei 11 Fällen von *Markaplasie* eine erhebliche Verminderung der Blut- und Thrombozyten-Serotonin-Konzentrationen nachweisen (Abb. 3, Tab. 1). In 2 Fällen von *Myelofibrose* waren die Spiegel auch bei der Nachuntersuchung praktisch unverändert, während es bei einem Fall von *Agranulozytose* und einer Patientin mit toxisch bedingter aplastischer Anämie im Verlauf der klinischen Remission zu einem Anstieg der 5-Hydroxytryptaminwerte kam.

Schließlich wurden 31 Patienten mit *sekundärer Thrombopenie bei nichthämatologischen Krankheiten* untersucht. Während der Mittelwert des Blut-Serotoningehalts vermindert war, unterschieden sich die auf die Thrombozytenzahl umgerechneten Werte im Mittel nicht von der Vergleichsgruppe. Ein weiterer Fall mit metastasierendem Gallenblasenkarzinom, bei dem wir einen Blutserotoningehalt von $1300 \mu\text{g}/\text{ml}$ fanden, d. h. einen Wert, der bisher als pathognomonisch für das

Bestehen eines metastasierenden Karzinoids galt, wurde an anderer Stelle ausführlich besprochen [69].

Tabelle 3. Serotoningehalt des Blutes und der Thrombozyten bei Fällen von hämorrhagischer Diathese

	Serotonin	
	m μ g/ml	m μ g/10 ⁸ Th.
<i>Idiopath. thrombopen. Purpura</i>		
1. K.	13	23
2. G.	12	29
G., nach Kortikoidbehandlung	63	88
3. K.	6	21
K., nach Kortikoidbehandlung	50	62
4. S., mit Thromb.-Antikörpern	26	39
S., nach Kortikoidbehandlung	57	64
<i>Vaskuläre hämorrhagische Diathesen</i>		
1. R. M. Osler	59	58
2. M. Angiohäophilie	85	39
3. Sch. Skorbut	270	248
4. S. Purpura rheumatica	122	67
<i>Hämophilie</i>		
1. Sch. Hämophilie A, Blutung + 1	66	25
2. A. Hämophilie A, Blutung +++	64	23
3. E. Hämophilie A, Blutung (+)	154	100
4. H. Hämophilie A, Blutung Ø	110	60
5. Sch. Hämophilie A, Blutung Ø	54	23
6. S., H. PTA-Mangel, Blutung ++	14	5
7. S., B. PTA-Mangel, Blutung +	18	6

¹ Blutungsintensität zum Zeitpunkt der Serotoninbestimmung.

Die Untersuchungsergebnisse an Patienten mit *Blutungskrankheiten* sind in Tab. 3 zusammengefaßt. In den Fällen von *Hämophilie A* und *vaskulärer hämorrhagischer Diathese* lagen die Blut- und Thrombozyten-Serotoninwerte im Bereich der Norm. Bei der Patientin mit *Angiohäophilie* wurde außer dem 5-Hydroxytryptamin-Gehalt von Blut und plättchenreichem Plasma auch die Speicherungsfähigkeit der Thrombozyten *in vitro* für zugesetztes Serotonin geprüft [Technik vgl. 28]. Auch in diesem Test ergab sich kein abweichendes Verhalten der Blutplättchen von der Norm. Bei Kranken mit *essentieller thrombo-*

penischer Purpura, sowie bei 2 Brüdern mit *Mangel an Rosenthal-Faktor (PTA-Mangel)* im Alter von 3 und 4 Jahren waren die Serotonin-konzentrationen im Blut und in den Thrombozyten dagegen erheblich reduziert.

Diskussion

Der Bindungs- und Speicherungsmechanismus von 5-Hydroxytryptamin in den Blutplättchen ist im einzelnen noch nicht geklärt. Es handelt sich um eine Stoffwechselleistung der Thrombozyten, die vom ATP-Gehalt, aber auch von anderen noch unbekannten Faktoren abhängt [9, 10]. Mit der Serotoninbestimmung prüft man somit eine bisher wenig untersuchte Funktion der Blutplättchen, welche die Erfassung der üblichen plättcheneigenen Gerinnungsfaktoren ergänzen kann.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß der Serotoningehalt der Thrombozyten vor allem bei der myeloischen Leukämie, der Polycythaemia vera, der perniziösen Anämie und Fällen von Markaplasie, in geringerem Maße auch bei der Lymphogranulomatose vermindert ist. Andere Autoren hatten früher schon ähnliches berichtet [3, 29, 44, 56, 57]. An Hand unseres größeren Untersuchungsmaterials können wir jedoch ihre Aussagen erheblich erweitern. So fanden wir beispielsweise bei akuten Hämoblastosen, etwa der akuten Myelose und der akuten malignen Retikuloze, keine unterschiedlichen Serotoninwerte. Die 5-Hydroxytryptamin-Bestimmung kann demnach hier keinen Beitrag zur differentialdiagnostischen Klärung dieser Erkrankungen leisten. Dagegen bestanden statistisch gesicherte Unterschiede im Thrombozyten-Serotonin-Gehalt bei Fällen von akuter Myelose, chronischer Myelose und Lymphadenose. Überblicken wir vergleichend die Ergebnisse bei den medullären und den retikuloendothelialen Systemkrankheiten, so können wir ein auffallendes Verhalten des Thrombozyten-Serotonins feststellen: Bei allen Erkrankungen der Erythro- und der Myelopoese finden sich pathologisch erniedrigte 5-Hydroxytryptamin-Konzentrationen. Dagegen liegen die Werte bei chronischen Krankheiten des retikuloendothelialen Systems meist im Bereich der Norm (Tab. 1, Abb. 2). Eine Ausnahme bei der zweiten Gruppe bildet lediglich die Lymphogranulomatose. Gleichzeitige Bestimmungen des Blutserotoningehalts sowie der Oxyindolessigsäure-Ausscheidung im Harn vor und nach Belastung mit 5-Hydroxytryptophan könnten Aufschluß

darüber geben, ob neben der 5-Hydroxytryptamin-Speicherung in den Blutplättchen auch die Bildung des Amins beeinträchtigt ist. Eigene orientierende Versuche haben ergeben, daß diese Möglichkeit bei der akuten und chronischen Myelose im allgemeinen auszuschließen ist, bei einzelnen Fällen von Lymphogranulomatose mit reduzierten Serotoninwerten dagegen diskutiert werden muß.

Inwieweit Beziehungen zwischen Störungen des Gerinnungsmechanismus oder der Gefäßfragilität und 5-Hydroxytryptamin bestehen, sollte zunächst an den Fällen mit Blutungskrankheiten geprüft werden. Bei unseren Kranken mit vaskulärer hämorrhagischer Diathese oder Hämophilie A fanden wir keinen Zusammenhang zwischen den Serotoninwerten und dem Auftreten bzw. dem Ausmaß von Blutungen [vgl. 45]. Diese Befunde stehen scheinbar im Gegensatz zu den Resultaten von QUIVY u. Mitarb. [57], die im Serum von Patienten mit Gerinnungsstörungen häufig verminderte Serotonin-Konzentrationen fanden. Indessen sind diese Unterschiede möglicherweise methodisch bedingt, da bei einer verzögerten Gerinnung vielleicht das Thrombozyten-Serotonin unvollständig freigesetzt wird, so daß das Serum nach Spontangerinnung wenig 5-Hydroxytryptamin enthält. Das gilt im besonderen für die von QUIVY [57] untersuchten Fälle mit Verminderung des HAGEMAN-Faktors. Der methodische Einwand entfällt dagegen für den von uns zum erstenmal erbrachten Nachweis reduzierter 5-Hydroxytryptamin-Werte bei 2 Fällen mit PTA-Mangel. Da bei dieser Krankheit Thrombozytenzahl und thrombozytäre Gerinnungsfaktoren normal sind, kann man hier eine besondere Stoffwechselstörung der Blutplättchen vermuten. Die verminderten Serotoninspiegel bei der essentiellen thrombopenischen Purpura [vgl. 20, 45, 62, 84] sprechen für eine pathologische Plättchenfunktion, die von anderen Autoren [1, 8, 14, 40 u. a.) auch in bezug auf die thrombozytären Gerinnungsfaktoren diskutiert wird. Der Anstieg der 5-Hydroxytryptamin-Konzentration nach Glukokortikoidzufuhr würde dann eine Normalisierung dieser „Thrombopathie“ bedeuten. Aus dem Serotoninmangel bei der essentiellen thrombopenischen Purpura, sowie aus positiven Resultaten einer „Substitutionsbehandlung“ mit 5-Hydroxytryptamin haben manche Autoren geschlossen, daß dieses Amin als Thrombozytenfaktor an der Blutstillung beteiligt ist [2, 4, 61, 72, vgl. dagegen 20, 49]. Darüber hinaus scheint es ganz vereinzelt Fälle von hämorrhagischer Diathese zu geben, bei denen isoliert der Blutserotoningehalt als vermindert beschrieben wurde [18, 45].

Gegen die postulierten Beziehungen von 5-Hydroxytryptamin zur Blutstillung sprechen einige experimentelle Erfahrungen. So vermag Reserpin im Tierversuch und am Menschen trotz erheblicher Senkung des Blutserotoningehalts weder Blutungs- und Gerinnungszeit, noch plasmatische und thrombozytäre Gerinnungsfaktoren, Plättchenadhäsion oder Retraktionszeit zu modifizieren [27, 31, 70, 71]. In vitro hat 5-Hydroxytryptamin auf die Retraktion keinen Einfluß [17, 19, 25, 48, im Gegensatz zu 23]. Durch unphysiologisch hohe Serotonindosen kommt es im Tierversuch zu einer Zunahme der Thrombozytenzahl bei gleichzeitiger Verkürzung der Blutungszeit [11, 32, 41, 74]. Auch die Bedeutung von 5-Hydroxytryptamin als Vasokonstriktorsubstanz der Blutplättchen [62, 80, 81] ist fraglich geworden: An den Kapillaren bewirkt das Amin – in Abhängigkeit von der pro Zeiteinheit zugeführten Dosis und vom untersuchten Gefäßbezirk – Gefäßerweiterung oder -verengung [7, 15, 26, 54, 64, 68]. Die Vasokonstriktion muskulärer Gefäße nach Arterien- und Venendurchtrennung wird durch Vorbehandlung mit Reserpin oder Serotonin-Antagonisten in der Regel nicht unterdrückt [79]. Nach diesen Befunden scheint das in den Blutplättchen enthaltene 5-Hydroxytryptamin lediglich eine inaktive Transportform des Amins darzustellen.

Vom klinischen Standpunkt aus haben HARDISTY und STACEY [29], sowie LEWIS u. Mitarb. [44, 45] eine Korrelation von 5-Hydroxytryptamin zum Auftreten von Blutungen abgelehnt. An unserem Untersuchungsmaterial haben wir ebenfalls Beziehungen zwischen dem Serotoningehalt des Blutes, der Zahl der Blutplättchen und dem Bestehen einer Blutungsneigung überprüft. Die Auswertung unseres Krankengutes ergab, daß im Gegensatz zu einer nicht ausgewählten Vergleichsgruppe von 200 Probanden bei unseren hämatologischen Fällen eine Beziehung zwischen dem Blut-Serotoningehalt und der Thrombozytenzahl statistisch gesichert werden konnte (Tab. 4). Das Fehlen einer engen Korrelation deckt die Bedeutung anderer Faktoren, vor allem den Einfluß eines unterschiedlichen Speicherungsvermögens der

Tabelle 4. Beziehungen zwischen dem Blutserotoningehalt und der Zahl der Blutplättchen

	Zahl der Be- stimmungen	Korrelations- koeffizient b	Bestimmt- heit B	Signifikanz P
Vergleichsgruppe	200	0,084	0,00018	0
Hämatol. Krankheiten	214	0,305	0,0403	< 0,05

Blutplättchen für 5-Hydroxytryptamin auf. Für die Prüfung auf Beziehungen zwischen Blutserotoningehalt und Blutungsneigung ergab sich folgendes: Abgesehen von Fällen mit hämorrhagischer Diathese traten Blutungen gehäuft bei einem Absinken der Thrombozytenzahl unter $50\,000/\text{mm}^3$ auf. Die Serotoninspiegel verhielten sich dabei unterschiedlich (Abb. 5). Eine Verminderung der Blutserotonin-Konzentrationen bei normalen Plättchenzahlen hatte dagegen im allgemeinen

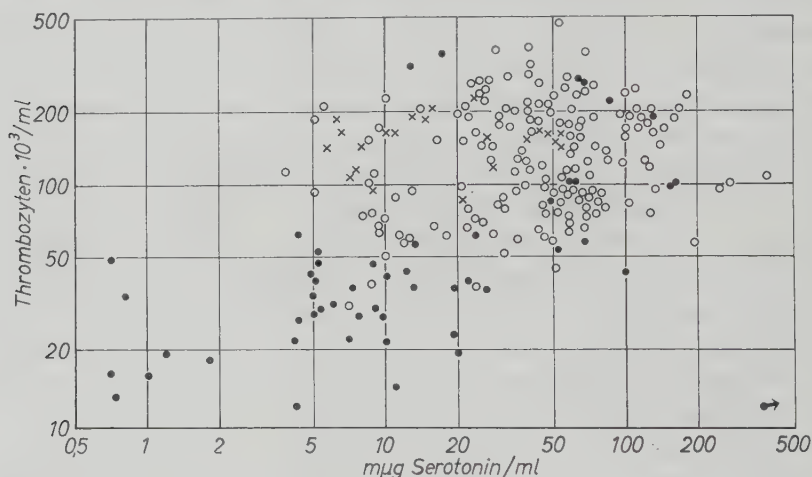


Abb. 5. Beziehungen zwischen dem Serotoningehalt und der Thrombozytenzahl des Blutes bei 214 hämatologischen Fällen. Patienten mit Blutung = ●, ohne Blutung = ○. × = Magenresezierte Kranke [aus 66]

weder Blutungen noch Veränderungen der Blutungs- und Gerinnungszeit zur Folge. Dem 5-Hydroxytryptamin dürfte somit keine wesentliche Bedeutung für die Klinik der hämorrhagischen Diathesen zukommen.

Schließlich stellte sich die Frage nach möglichen Beziehungen zwischen dem Serotoningehalt des Blutes und der Schwere des Krankheitsbildes. Bei den meisten Blutkrankheiten bestand keine Relation. Dagegen unterschieden sich bei der chronischen Myelose, der Lymphadenose und der Lymphogranulomatose meist die 5-Hydroxytryptaminwerte bei Fällen mit guter und schlechter Prognose. Für die Beurteilung waren besonders Verlaufsbeobachtungen wertvoll.

Wiederholte Kontrollen der Blutserotoninspiegel gestatten ferner Aussagen über ihre Beeinflussbarkeit durch therapeutische Maßnahmen.

Nach Myleran fanden wir z. B. in Fällen von chronischer Myelose einen Anstieg [vgl. 10]. Auch bei Zufuhr von Glukokortikoiden kam es zur Erhöhung des 5-Hydroxytryptamingehalts von Blut und Thrombozyten bei einigen Fällen mit Lymphogranulomatose, akuter Retikuloze, essentieller thrombopenischer Purpura und Agranulozytose. Unbeeinflusst blieben dagegen die Werte meist bei Fällen von akuter Myelose und Markaplasie.

Von besonderem hämatologischem Interesse ist die erstmals beschriebene Senkung der Serotoninwerte durch radioaktives Phosphat bei Kranken mit Polycythaemia vera. Sie weist darauf hin, daß die Hemmung des hyperplastischen Knochenmarks durch P^{32} von Veränderungen im Thrombozytenstoffwechsel begleitet ist. Dieser Effekt ist um so auffallender, als wir unter Behandlung mit Zytostatika (Myleran, Leukeran, nach eigenen, unveröffentlichten Versuchen auch mit Endoxan oder „Bayer“ 3231) keinen Abfall der Serotonin-Konzentrationen im Blute feststellten.

Unsere Beobachtung über eine Normalisierung des zuvor stark erniedrigten 5-Hydroxytryptamingehalts der Blutplättchen bei der perniziösen Anämie durch die Behandlung mit Vitamin B_{12} ergibt einen ersten Hinweis auf eine bisher unbekannte Wirkung des Zyanokobalamin im Zellstoffwechsel des plättchenbildenden Systems. Ob die Veränderungen im Serotoninstoffwechsel der Thrombozyten mit der bekannten Störung im Nukleotid-Metabolismus zusammenhängt, bedarf weiterer Untersuchungen. Der Nachweis normaler 5-Hydroxytryptaminwerte in Fällen von kompensierter perniziöser Anämie schließt gleichzeitig aus, daß die Bildung des Amins infolge Atrophie der Magenschleimhaut wesentlich gestört ist.

Unsere Untersuchungen haben somit ergeben, daß die Kontrolle des 5-Hydroxytryptamingehalts der Blutplättchen die pathophysiologischen Kenntnisse in der Hämatologie bereichern kann und gleichzeitig zahlreiche neue Probleme aufwirft.

Zusammenfassung

1. Es wurde der 5-Hydroxytryptamingehalt des Blutes von 150 Vergleichspersonen sowie 214 Patienten mit Krankheiten des hämatopoetischen und retikuloendothelialen Systems bzw. mit Blutungsübeln untersucht.
2. Bei akuten Hämoblastosen, sowie chronischen Erkrankungen der Erythro- und Myelopoese sind die Serotoninwerte von Blut und Thrombozyten erheblich vermindert. Dagegen ist der 5-Hydroxytryptamin-Gehalt der Blutplättchen bei reti-

kuloendothelialen Systemkrankheiten, mit Ausnahme der Lymphogranulomatose, normal.

3. Zwischen dem Serotoningehalt des Blutes und der Zahl der Thrombozyten besteht keine strenge Korrelation. Für die Blutstillung ist 5-Hydroxytryptamin ohne wesentliche Bedeutung.
4. Myleran führt bei der chronischen Myelose zum Anstieg der Serotoninwerte. Vitamin B₁₂ hat bei der perniziösen Anämie die gleiche Wirkung. Auch Glukokortikoide führen vereinzelt zur Erhöhung der Serotoninkonzentrationen. Dagegen bewirkt radioaktives Phosphat bei der Polycythaemia vera einen vorübergehenden Abfall der 5-Hydroxytryptamin-Spiegel.

Summary

1. In 150 normal persons and 214 patients with disorders of the blood and RES-system or with hemorrhagic disorders the 5-hydroxytryptamine content in blood was determined.
2. In cases of acute hemoblastosis as well as in chronic disorders of erythro- and myelopoiesis the serotonin values in blood and in platelets are considerably decreased. However, the 5-hydroxytryptamine content of thrombocytes is normal in cases of RES-diseases with the exception of HODGKIN's disease.
3. There is no clear cut relation between the serotonin content of the blood and the platelet count. For coagulation 5-hydroxytryptamine seems to have no essential significance.
4. Myleran will increase blood-serotonin in patients with chronic myeloid leukemia. Vitamin B₁₂ treatment of pernicious anemia has a similar effect on serotonin levels. Also steroids occasionally produce an increase in the serotonin concentration. However, treatment with radioactive phosphorus in cases of polycythemia vera causes a transient decrease of the 5-hydroxytryptamine levels.

Résumé

1. On examinait les taux de 5-hydroxytryptamine du sang dans 150 sujets normaux de même que dans 214 cas des maladies du système hématopoiétique et réticulo-endothélial respectivement des maladies hémorragiques.
2. Dans des cas d'hémoblastoses aiguës ainsi que dans des maladies chroniques de l'érythro- et myélopoïèse les valeurs de la sérotonine sanguine et plaquettaire sont considérablement amoindries. Par contre le taux de 5-hydroxytryptamine des thrombocytes est normal dans des cas des maladies réticulo-endothéliales systémiques, à l'exception de la lymphogranulomatose.
3. Il n'y existe pas une corrélation stricte du taux de sérotonine sanguine et du nombre des thrombocytes. A l'égard de l'hémostase, la 5-hydroxytryptamine est insignifiante.
4. Dans des cas de myélose chronique le Mylérane provoque une augmentation des valeurs de sérotonine. Dans des cas d'anémie pernicieuse, la vitamine B₁₂ produit le même effet. Aussi les glucocorticoïdes entraînent sporadiquement une augmentation du taux de sérotonine. Par contre, le phosphate radioactif produit, dans des cas de polycythemia vera, une diminution transitoire du taux de 5-hydroxytryptamine.

Literatur

1. ACHENBACH, W., und H. KUNZE, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **61** (1955) 260.
2. ALLEGRI, A., e V. FERRARI, Minerva med. **II** (1954) 1660.
3. BARKHAN, P., S. afr. J. med. Sci. **20** (1955) 49.
4. BASERGA, A., und G. BALLERINI, Schweiz. med. Wschr. **1955**, 914.
5. BIGELOW, F. S., J. clin. Invest. **32** (1953) 555. – J. Labor. a. clin. Med. **43** (1954) 759.
6. BLASCHKO, H., Pharmacol. Rev. **4** (1952) 415.
7. BOCK, K. D., H. DENGLE, H. M. KUHN und K. MATTHES, Arch. exper. Path. (D.) **230** (1957) 257.
8. BONNIN, J. A., Australasian. Ann. Med. **6** (1957) 196.
9. BORN, G. V. R., J. Physiol. (Lond.) **133** (1956) 61 P.
10. BORN, G. V. R., G. I. C. INGRAM and R. S. STACEY, Brit. J. Pharmacol. **13** (1958) 62.
11. BOUNAMEAUX, Y., et J. LECOMTE, Arch. internat. Physiol. **62** (1954) 543.
12. BRACCO, M., and P. C. CURTI, Experientia **10** (1954) 71.
13. BURN, J. H., D. J. FINNEY and L. G. GOODWIN, Biological standardization. Oxford Univ. Press, 2nd ed. London 1950.
14. CAEN, J., et J. BERNARD, Rev. franç. études clin. biol. **2** (1957) 1038.
15. CALI, G., e G. LOMEO, Progr. med. **11** (1955) 743.
16. CARLSSON, A., P. A. SHORE and B. B. BRODIE, J. Pharmacol. **111** (1954) 84.
17. CORRELL, J. T., L. F. LYTH, S. LONG and J. C. VANDERPOEL, Amer. J. Physiol. **169** (1952) 537.
18. CURTI, P. C., e V. GIULIANO, Vortrag, VII. Internat. Haematologentagung, Rom, 7.–13. 8. 1958.
19. DEUTSCH, E., and K. MARTINY, Thromb. Diath. haem. **2** (1958) 110.
20. ERSPAMER, V., Pharmacol. Rev. **6** (1954) 425; Rend. sci. Farmacol. **1** (1954) 1; Arzneimittelforsch. **8** (1958) 571.
21. ERSPAMER, V., und R. FAUSTINI, Naturw. **40** (1953) 317.
22. FEISSLY, R., et H. LÜDIN, Rev. hemat. (Paris) **4** (1949) 481.
23. FENICHEL, R. L., and W. H. SEEGER, Amer. J. Physiol. **181** (1955) 19; J. Appl. Physiol. **10** (1957) 71.
24. FEYRTER, F., Dtsch. med. Wschr. **1956**, 1073.
25. GROSS, R., und E. STAUFENBERG, Thromb. Diath. haem. **2** (1958) 215.
26. HADDY, F. Y., M. FLEISHMAN, D. A. EMANUEL and J. B. SCOTT, Circulation. Res. **5** (1957) 247.
27. HARDISTY, R. M., G. I. C. INGRAM and R. S. STACEY, Experientia **12** (1956) 424.
28. HARDISTY, R. M., and R. S. STACEY, J. Physiol. (Lond.) **130** (1956) 711.
29. HARDISTY, R. M., and R. S. STACEY, Brit. J. Haematol. **3** (1957) 292.
30. HARDISTY, R. M., and H. H. WOLFF, Brit. J. Haematol. **1** (1955) 390.
31. HAVERBACK, B. J., T. F. DUTCHER, P. A. SHORE, E. G. TOMICH, L. L. TERRY and B. B. BRODIE, New Engl. J. Med. **256** (1957) 343.
32. HEDINGER, C., und H. LANGEMANN, Schweiz. med. Wschr. **1955**, 368.
33. HIROSE, K., Arch. internat. Méd. **21** (1918) 604.
34. HOLTZ, P., Dtsch. med. Wschr. **1958**, 681.
35. HUMPHREY, J. H., and R. JAKES, J. Physiol. (Lond.) **128** (1955) 9.

36. HUMPHREY, J. H., and C. C. TOH, *J. Physiol. (Lond.)* **124** (1954) 300.
37. IZAK, G., D. NELKEN and J. GUREVITCH, *Blood* **12** (1957) 507.
38. JANEWAY, T. C., H. B. RICHARDSON and E. A. PARK, *Arch. int. Med.* **21** (1918) 565.
39. LANGEMANN, H., *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 957.
40. LEEKSMA, C. H. W., and J. A. COHEN, *Nature (Lond.)* **175** (1955) 552.
41. LECOMTE, J., Y. BOUNAMEAUX, P. FISCHER et P. OSTERLICH, *Arch. internat. Pharmacodynam.* **97** (1954) 387.
42. LEMBECK, F., *Schweiz. med. Wschr.* **1956**, 943.
43. LEWIS, G. P., 5-Hydroxytryptamine. Pergamon Press, London 1958; *J. Pharmacy Pharmacol.* **10** (1958) 529.
44. LEWIS, J. H., J. H. BURCHENAL, R. R. ELLISON, J. H. FERGUSON, J. H. PALMER, M. L. MURPHY and M. B. ZUCKER, *J. Clin. Pathol.* **28** (1957) 433.
45. LEWIS, J. H., J. H. FERGUSON, J. W. FRESH and M. B. ZUCKER, *J. Labor. a. clin. Med.* **49** (1957) 211.
46. LEWIS, J. H., M. B. ZUCKER and J. H. FERGUSON, *Blood* **11** (1956) 1073.
47. LUDWIG, C., und A. SCHMIDT, *Arbeiten aus der Physiol. Anstalt Leipzig. S. Hirzel* **1868**, 1.
48. MAGALINI, S. J., and M. STEFANINI, *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **90** (1955) 615; *ibid.* **92** (1956) 788.
49. MIESCHER, F., *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 914.
50. MITCHELL, R. G., and R. CASS, *J. clin. Invest.* **38** (1959) 595.
51. NAESS, K., and S. SCHANCHE, *Nature (Lond.)* **177** (1956) 1130.
52. O'CONNOR, J. M., *Arch. exper. Path.* **67** (1912) 195.
53. PAGE, I. H., *Physiol. Rev.* **34** (1954) 563; *ibid.* **38** (1958) 277.
54. PAGE, I. H., and J. W. MCCUBBIN, *Circulation Res.* **1** (1953) 354.
55. PARE, C. M. B., M. SANDLER and R. S. STACEY, *Lancet I*, (1957) 551.
56. POLLI, E. E., P. A. BIANCHI e P. F. CROSTI, *Haematol. lat.* **1** (1958) 250.
57. QUIVY, D., J. CAEN et J. BERNARD, *Rev. franc. études clin. biol.* **3** (1958) 477.
58. RAND, M., and G. REID, *Nature (Lond.)* **168** (1951) 385.
59. RAPPORT, M. M., *J. biol. Chem.* **180** (1949) 961.
60. RAPPORT, M. M., A. A. GREEN and I. H. PAGE, *J. biol. Chem.* **174** (1948) 737; *ibid.* **176** (1948) 1243; *Science* **108** (1948) 329.
61. RAVETTA, A., *Minerva Med.* **I** (1955) 1193.
62. REID, G., *Med. J. Austral.* **2** (1943) 244.
63. REID, G., and M. BICK, *Med. J. Austral.* **1** (1942) 245.
64. RODDIE, I. C., I. T. SHEPHERD and R. F. WHELAN, *Brit. J. Pharmacol.* **10** (1955) 445.
65. SANO, I., Y. KAKIMOTO and K. TANIGUCHI, *Amer. J. Physiol.* **195** (1958) 495.
66. SCHMID, E., H. KINZLMEIER und I. SENG, *Experientia* **15** (1959) 230; *Verh. Dtsch. Ges. Verd.- u. Stoffw.-Krankh. (im Druck)*.
67. SCHMID, E., F. SCHEIFFARTH and L. ZICHA, *Lancet II* (1959) 354.
68. SCHMID, E., H. WALTZ und G. FREUND, *Arch. exper. Path.* **228** (1956) 307.
69. SCHMID, E., S. WITTE und J. STERN, *Klin. Wschr.* **37** (1959) 1073.
70. SHORE, P. A., A. PLETSCHER, G. TOMICH, R. KUNTZMAN and B. B. BRODIE, *J. Pharmacol.* **117** (1956) 232.
71. SHORE, P. A., S. L. SILVER and B. B. BRODIE, *Science* **122** (1955) 284.

72. SIEGENTHALER, W., Schweiz. med. Wschr. **1956**, 1443.
73. SJOERDSMA, A., H. WEISSBACH and S. UDENFRIEND, Amer. J. Med. **20** (1956) 520.
74. STEINER, F. A., und C. HEDINGER, Experientia **12** (1956) 109.
75. UDENFRIEND, S., and H. WEISSBACH, Fed. Proc. **13** (1954) 412.
76. WAALKES, T. P., H. WEISSBACH, J. BOZICEVICH and S. UDENFRIEND, J. clin. Invest. **36** (1957) 1115.
77. WEINER, M., and S. UDENFRIEND, Circulation **15** (1957) 353.
78. WEISSBACH, H., D. F. BOGDANSKI and S. UDENFRIEND, Arch. Biochem. **73** (1958) 492.
79. WITTE, S., E. SCHMID und K. TH. SCHRICKER, Vortrag, 7. Europ. Hämatologenkongreß, London, 7.-9. 9. 1959.
80. ZUCKER, F. T., and G. N. STEWART, Zbl. Physiol. **27** (1913) 85.
81. ZUCKER, M. B., Progress in Haematol. **2** (1959) 206.
82. ZUCKER, M. B., and J. BORELLI, J. Appl. Physiol. **7** (1955) 425, 432.
83. ZUCKER, M. B., and J. BORELLI, Amer. J. clin. Path. **26** (1956) 13.
84. ZUCKER, M. B., and J. BORELLI, Amer. J. Physiol. **186** (1956) 105.
85. ZUCKER, M. B., B. K. FREEDMAN and M. M. RAPPORT, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **85** (1954) 282.

Anschrift der Verfasser: Erlangen, Medizinische Univ.-Klinik

L e b e n s l a u f .

Am 28. Mai 1936 wurde ich in Duisburg als Sohn des damaligen Assistenzarztes Dr. med. Josef Stern und dessen Ehefrau Maria geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Ruhmannsfelden kam ich 1947 an das Humanistische Gymnasium nach Metten, wo ich 1954 absolvierte. Das Medizinstudium begann ich im gleichen Jahr an der Universität in München, verbrachte das zweite Semester an der Freien Universität in Berlin und ging im dritten wieder zurück nach München. Anschließend studierte ich zwei Semester in Erlangen und machte dort auch das Physikum.

Mit dem klinischen Studium begann ich an der Universität Wien, setzte es an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf fort und kehrte im dritten klinischen Semester wieder an die Universität Erlangen zurück, wo ich am 27. Juli 1960 das medizinische Staatsexamen abgelegt habe.

